

**Über die sedierenden Nebenwirkungen von
Antihistaminika**

**Ein Vergleich von OMERIL/INCIDAL und AVIL
mit Placebo**

Elfriede Anton
—

1973
—

Aus der Abteilung für Anaesthesiologie
(Leiter: Prof. Dr.A. DOENICKE)
der Chirurgischen Universitäts-Poliklinik München
(Direktor: Prof. Dr.F. HOLLE)

Über die sedierenden Nebenwirkungen von Antihistaminika
Ein Vergleich von OMERIL/INCIDAL und AVIL
mit Placebo

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elfriede Anton
aus
Wessobrunn

München 1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.1973

DISSERTATIONS— UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Meine Arbeit sei Menschen gewidmet.

Die mich gefördert haben.

Die mich fördern.

Die mich fördern werden.

Inhaltsverzeichnis

Seite

I.	Problem	1
II.	Methode	3
	1. Versuchsanordnung	
	2. Ableitungstechnik	
	3. Kurvenauswertung	
	4. Statistische Auswertung	
III.	Material	8
IV.	Resultate	9
	A Visuelle Beurteilung	
	1. EEG	
	2. Okulogramm	
	3. Mechanogramm	
	4. Puls	
	5. Atmung	
	6. Blutdruck	
	B Statistische Ergebnisse	26
	C Neurologische Elementarbefunde und subjektive Angaben	29
V.	Diskussion	31
VI.	Zusammenfassung	34
VII.	Literatur	35

I. Problem

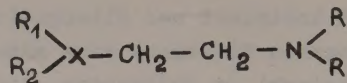
Antihistaminika sind indiziert bei Allergieförmern, bei denen die Freisetzung endogenen Histamins eine wesentliche Rolle spielt. Trotz der Vielzahl an Präparaten, die imstande sind, endogen aktiviertes Histamin zu hemmen, werden ständig neue Substanzen dieser Art entwickelt. Daraus kann man schließen, daß das ideale Antihistaminikum noch nicht gefunden ist, nämlich ein Präparat, das die Folgen einer übermäßigen Histaminausschüttung beseitigt und gleichzeitig frei von störenden Wirkungen ist.

Die meisten Antihistaminika haben einen sedativen Einfluß auf das Zentralnervensystem. Dieser zentral sedierende Effekt ist für den großen Teil der Patienten, die ambulant behandelt werden sollen, unerwünscht, da sowohl Arbeitsfähigkeit als auch Fahrtüchtigkeit beeinträchtigt werden können.

H.J. Wagner (24) hat bereits wichtige in Deutschland im Handel befindliche Antihistaminika im Hinblick auf die Einschränkung der Verkehrssicherheit geprüft. Bei den meisten Präparaten war die sedierende Wirkung so stark ausgeprägt, daß bei einem großen Prozentsatz der getesteten Personen die Fahrtauglichkeit dadurch eingeschränkt war. Hierbei wird deutlich, wie wichtig für die Verordnung eines Antihistaminikums die Kenntnis seiner sedierenden Wirkungen ist.

Aufgabe dieser Arbeit war es, die Antihistaminika OMERIL/INCIDAL und AVIL im Vergleich mit Placebo auf ihre sedierenden Nebenwirkungen mit Hilfe elektroencephalographischer Vigilanzbestimmungen zu untersuchen. Es sollte durch eine vergleichende Hirnstromuntersuchung geprüft werden, ob OMERIL/INCIDAL und AVIL gegenüber physiologischen Vigilanzschwankungen besondere Kurvenformen und Muster bewirken oder Änderungen der Graphoelemente zeigen. Überdies war bei der Untersuchung auf das Ausmaß anderer Wirkungen zu achten.

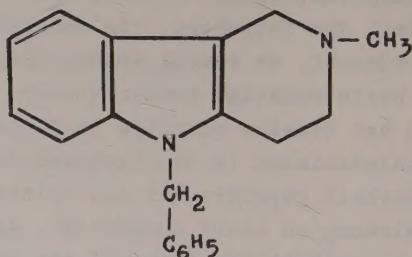
Die zu prüfenden Substanzen haben mit allen anderen Antihistaminika ein gemeinsames Grundgerüst:



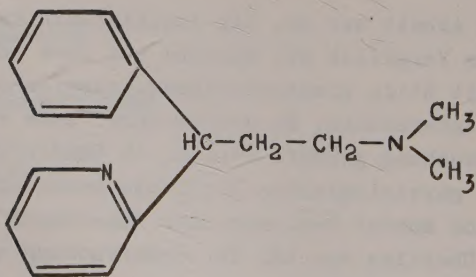
Die Affinität zu den Histaminrezeptoren scheint auf der chemischen Verwandtschaft mit dem Histamin zu beruhen.

Die mit R_1 und R_2 bezeichneten Substituenten bestimmen sekundäre Eigenschaften des Antihistaminikums. (14)

Mebhydrolin (OMERIL^R/INCIDAL^R) ist 3-Methyl-9-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-γ-carbolin



Pheniramin (AVIL^R) ist 3-Phenyl-3-(2'-pyridyl)-1-dimethylamino-propan



II. Methode

Für diese Versuchsreihe wählten wir die bewährte Technik des Doppelblindversuches mit Placeboeinsatz. Weder die Versuchsperson noch der Versuchsleiter wußten Bescheid, welche der 3 Testsubstanzen am jeweiligen Versuchstag verabreicht wurde. Jede Versuchsperson erhielt in 8-tägigen Abständen OMERIL/INCIDAL, AVIL und Placebo in vorgegebener, jedoch individuell wechselnder Reihenfolge. Dabei betrug die Dosis der einzelnen Präparate 100 mg OMERIL/INCIDAL und 100 mg AVIL. Sie wurden ebenfalls wie das Placebo in äußerlich nicht unterscheidbarer Drageeform verabreicht. Jede Versuchsperson bekam 2 Dragees.

Vpn.	1/13	2/14	3/15	4/16	5/17	6/18	7/19	8/20	9/21	10/22	11/23	12/24
Vs.I 1			4	2	1		4	2	1		4	2
Vs.II 2	1			4	2	1		4	2	1		4
Vs.III	4	2	1			4	2	1		4	2	1
Vs.IV 4	2	1			4	2	1		4	2	1	

Tabelle 1: Verteilungsschlüssel der Testsubstanzen

Der Grund für die unchronologische Zahlengebung ist, daß diese experimentelle Untersuchung gleichzeitig mit einer weiteren Antihistaminika-EEG-Studie von Frau S. Wander durchgeführt wurde, die Tavegil zum besonderen Vergleich heranzog. (25) Man wollte den Versuchspersonen, die sich für beide Versuchsreihen zur Verfügung gestellt hatten, durch eine gemeinsame OMERIL/INCIDAL - Einnahme und Placebokontrollserie unnötigen Zeitverlust ersparen.

Nach vollständiger Beendigung der Arbeit wurde der Verteilungsschlüssel aufgedeckt; dabei entsprach die Substanz 1 OMERIL/INCIDAL, 2 AVIL und 4 Placebo.

Die Untersuchungen fanden regelmäßig zwischen 12 und 15 Uhr statt. Eine halbe Stunde nach Drageeeinnahme begann die 50 Minuten dauernde elektroencephalographische Ableitung mit gleichzeitiger polygraphischer Registrierung weiterer Meßgrößen wie Okulogramm, EKG, Atmung und Mechanogramm.

Die Versuchspersonen wurden aufgefordert, sowohl vor Drageeeinnahme als auch nach Ableitungsende programmierte Fragebogen, welche das subjektive Befinden betrafen, auszufüllen. Es wurde festgehalten, ob irgendwelche andere Arzneimittel oder Genußmittel wie Kaffee, Alkohol, Nikotin am Abend zuvor oder am Versuchstag selbst eingenommen worden sind. Weiterhin wurden neurologische Elementarbefunde erhoben. Die Probanden wurden gebeten, sich noch längere Zeit nach Versuchsende zu beobachten und die Ergebnisse beim nächsten Versuch zu Protokoll zu geben.

Während der Ableitung befanden sich die Versuchspersonen in einem halbdunklen, relativ geräuscharmen Raum und sollten auf einer Liege eine möglichst bequeme, ruhige Rückenlage einnehmen. Wir verwendeten ein Neuroscriptgerät der Firma Hellige mit 12 Kanälen. Die Papiergeschwindigkeit betrug 15 mm/sec.

Das EEG wurde auf 8 Kanälen registriert. Stiftelektroden mit Kunststoffhaltern wurden in paramedianen Längsreihen aufgesetzt: frontal, präezentral, zentral, parietal und occipital.

Zur Erfassung der Lid- und Bulbusbewegungen dienten Ringelektroden, die am äußeren Lidwinkel mit Klebestreifen befestigt waren.

Die Bestimmung der Pulsfrequenz erfolgte durch das EKG der Ableitung I.

Die Atemexkursionen wurden auf einen Quetschkondensator übertragen, der mit einem Gürtel am Thorax befestigt war.

Ein Philips-Mikrovibrationsmesser am Fußende der Liege zeichnete Massenbewegungen und Myokloni auf.

Der Blutdruck wurde vor Dragee-Einnahme, zu Beginn und am Ende der Ableitung nach der Methode von Riva-Rocci gemessen.

Die EEG-Kurven wurden visuell von einem Arzt ausgewertet; EEG, Okulogramm und Mechanogramm wurden in 40-Sekunden-Intervallen beurteilt, Puls- und Atemfrequenz pro Minute ausgezählt. Die dabei gemessenen Werte wurden graphisch dargestellt. Anschließend stellten wir Übersichtstabellen für Gruppe 1, 2 und 4 auf, um dann für alle abgeleiteten Meßgrößen den Mittelwert pro Zeiteinheit zu berechnen. Diese Werte ermöglichten das Zeichnen von Mittelwertskurven. Aus den Mittelwerten der Vigilanzschwankungen der einzelnen Gruppen wurde erneut ein Gesamtmittelwert bestimmt, welcher den Indexwert für die mittleren Vigilanzniveaus ergab.

Die Vigilanzstadien wurden nach dem klassischen Schema von Loomis, modifiziert nach Kugler, bestimmt. (10)
Die Zuordnung zu den verschiedenen Stadien ist abhängig von der jeweils vorherrschenden elektrischen Aktivität. Die Einteilung wird aus Tabelle 2 ersichtlich.

STADIENBEZEICHNUNG						EEG-MUSTER	
DEMENT/K.	LOOMIS	GIBBS	VERHALTEN	A ₀	ROTH	FÜHRENDES KENNZEICHEN	REAKTION
			Wachheit			Normvariante	Lidschlußeffekt
I	A	very slight sleep	Ernüdung	A ₁ A ₂	1	α -Diffusion α klein, spärlich, langsam	Lidschlußeffekt Lidschlußeffekt verringert oder paradox
	B		Nullstadium Einschlafen	B ₀ B ₁ B ₂	2a 2b 2c	flache θ σ klein, θ mittelhoch σ mittelhoch, θ mittelhoch	keine kleine Vertex-W. hohe Vertex-W.
II	C	light sleep	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	3	hohe $\theta + \sigma$, 30 % d. Zeit hohe θ , 50 % d. Zeit langs. θ , fast kont.	K-Komplexe
III	D	moderately deep sleep	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	4	δ bis 30 % d. Zeit δ bis 50 % d. Zeit δ bis 80 % d. Zeit	breite K-Kompl. δ -Aktivation
IV	E	very deep sleep	Tiefer Schlaf	E	5	langs. δ , hoch kontinuierlich	keine
V		early morning sleep	Periode der Augenbewegungen	PAB	0	flach, rasch, A ₁ —B ₂ mit Augenbew.	z. T. keine (B ₀) z. T. Vertex-W.
I REM							

Tabelle 2: Vergleichende Übersicht über die Schlafstadien
(nach Kugler 1966)

Zur graphischen Darstellung und Berechnung wurden Zahlenwerte gemäß $A_0 = 0$, $A_1 = 1$ bis $E = 12$ verteilt.

Bezüglich der Graphoelemente muß gesagt werden, daß wir unter Thetagruppen nicht diffuse, überlagerte, flache Thetawellen verstanden haben, sondern nur überhöhte, kurze Thetagruppen, die bei einzelnen Versuchspersonen im Wachzustand aufgetreten sind. Ebenso ist zu definieren, daß wir Rho-Wellen als Synonym für Lambdoidwellen benützten und darunter Serien von kleinen, positiven, steilen Wellen in den Occipitalregionen verstehen, die den Lamdawellen des Wachzustandes sehr ähnlich sind. Da es sich bei diesen Rho-Wellen aber um Elemente handelt, die in den Schläfrigkeitsstadien und nicht im Wachzustand auftreten, und bei denen wir außerdem bisher keine Beziehungen zu Augenbewegungen feststellen konnten, wollten wir jede Ähnlichkeit auch in den Termini vermeiden und in der Bezeichnung durch den griechischen Buchstaben Rho das Fehlen von übereinstimmenden Entstehungsmechanismen mit Lamdawellen zum Ausdruck bringen.

Die Definition der Sigmaspindeln, K-Komplexe und der Vertex-Wellen entspricht den klassischen Definitionen.

Für den statistischen Vergleich stand uns die von Friedman entwickelte Rangvarianzanalyse zur Verfügung.

Die Beobachtungswerte wurden in eine Zweiwegtafel eingetragen, horizontal: k Behandlungen oder Bedingungen, vertikal: n Individuen. Die Werte jeder Zeile wurden in eine Rangordnung gebracht; jede Zeile wies also die Rangzahlen 1 - k auf. Für gleiche Meßwerte wurden mittlere Rangplätze verteilt. Sodann wurde für jede Spalte die Rangsumme R ermittelt. Unter Annahme der Nullhypothese (16) weichen diese Rangsummen nicht oder nur zufällig voneinander ab. Üben einzelne Bedingungen jedoch einen systematischen Einfluß aus, so weisen die k Spalten unterschiedliche Rangsummen auf. Zur Prüfung dieser Alternativhypothese berechneten wir die von Friedman angegebene Testgröße $\hat{\chi}_R^2(20)$:

$$\hat{\chi}_R^2 = \left[\frac{12}{nk(k+1)} \sum R^2 \right] - 3n(k+1)$$

n = Anzahl der Individuen(24) k = Anzahl der Testsubstanzen(4)
 $\sum R^2$ = Summe der Quadrate der Spaltenrangsummen für die k zu vergleichenden Substanzen

Die Prüfstatistik $\hat{\chi}_R^2$ ist für nicht zu kleine Stichproben wie χ^2 für $k - 1$ Freiheitsgrade verteilt und konnte daher nach der Chi-Quadrat-Tafel beurteilt werden. Wir brachten damit in Erfahrung, ob die verschiedenen Mittel gleich waren, beziehungsweise ob die Behandlungsstichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen konnten. Welche Behandlungen untereinander signifikante Unterschiede aufwiesen, konnte mit diesem Test nicht festgestellt werden; dazu benötigten wir Tabellen mit den sogenannten kritischen Differenzen. Wir verglichen die Differenzen der Rangsummen mit dem Wert der kritischen Differenz. Wird nun die tabellierte kritische Differenz erreicht oder überschritten, dann entstammen die dem Vergleich zugrunde liegenden Behandlungen unterschiedlichen Grundgesamtheiten. Unterschreitet die berechnete Differenz die tabellierte kritische Differenz, dann gilt der Unterschied noch als zufällig. Die kritische Differenz beträgt für $k = 4$ und $n = 24$ auf dem 10% - Niveau 20,5, auf dem 5% - Niveau 23 und bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% 27,8.

Um zu prüfen, ob sich die Testsubstanzen hinsichtlich ihres sedierenden Effektes signifikant unterscheiden, setzten wir in die Tabelle für jede Versuchsperson in jede Spalte einen Medianwert ein, der aus den kumulierten Häufigkeiten der Schlafstadien ermittelt wurde. Der Zentralwert oder Median ist derjenige Wert in der nach der Größe der Einzelwerte geordneten Reihe, der die Reihe halbiert. Wesentlich dabei ist, daß der Medianwert im Gegensatz zum arithmetischen Mittelwert von Extremwerten vollkommen unbeeinflusst bleibt.

Um zu sehen, ob die verschiedenen Präparate einen statistisch gesicherten Wirkungsunterschied auf ausgewählte Graphoelemente ausüben, setzten wir für jede Versuchsperson in jede Spalte die Anzahl der Vertex-Wellen, Sigmaspindeln und Rho-Wellen pro Schlafstadium, in dem sie am häufigsten auftreten, ein. Das hieß für diese besonderen Graphoelemente, daß man die Anzahl pro B-Stadium anzugeben hatte.

Ergänzend wäre noch zu sagen, daß der Friedman-Test das zu Anfang erwähnte Tavegil mitberücksichtigte, weil dadurch eine stärkere Aussagekraft erzielt wird, als wenn man sich auf einen paarweisen Vergleich eingelassen hätte.

III. Material

Es standen uns von 24 gesunden Versuchspersonen je 3 EEG-Kurven zur Verfügung, sodaß insgesamt 72 Ableitungen zur Auswertung gelangten. Die Versuchspersonen waren Fachkräfte der EEG-Abteilung und Studenten. Das Alter schwankte von minimal 19 Jahren bis maximal 72 Jahren; das Durchschnittsalter betrug 26,5 Jahre. 17 Versuchspersonen waren männlichen Geschlechts, 7 weiblichen Geschlechts.

14 Probanden brachten bereits Versuchserfahrungen mit.

Lfd. Nr.	Alter	Geschlecht	Anzahl der früheren EEG-Ableitungen	Name
Vp. 1	27 a	m	0	PO. Eck.
Vp. 2	24 a	m	10	LA. Mi.
Vp. 3	30 a	w	0	WA. Si.
Vp. 4	19 a	w	0	KE. An.
Vp. 5	27 a	m	0	WA. St.
Vp. 6	23 a	m	6	HA. Fr.
Vp. 7	26 a	m	0	SCH. An.
Vp. 8	27 a	m	12	RA. Ul.
Vp. 9	23 a	m	0	HÖ. Wo.
Vp. 10	24 a	w	0	HO. Fr.
Vp. 11	72 a	m	20	HE. Wa.
Vp. 12	26 a	m	6	HI. Al.
Vp. 13	22 a	w	6	AN. El.
Vp. 14	23 a	m	0	WE. Fr.
Vp. 15	24 a	m	4	AB. Ha.
Vp. 16	22 a	m	4	WI. Wo.
Vp. 17	28 a	w	0	WE. Su.
Vp. 18	27 a	m	12	NE. Ra.
Vp. 19	32 a	m	16	LÖ. Le.
Vp. 20	26 a	m	10	SU. Be.
Vp. 21	27 a	m	0	FU. Ge.
Vp. 22	25 a	m	6	FR. Be.
Vp. 23	37 a	w	14	OS. Be.
Vp. 24	31 a	w	14	HE. Hi.

Tabelle 3: Übersicht über Alter und Versuchserfahrung der Probanden

IV. Resultate

A Visuelle Beurteilung

1. EEG

Die elektroencephalographische Ableitung zeigte nach allen 3 Testsubstanzen spontane Vigilanzschwankungen, die ausgehend vom Wachzustand über Stadien der reduzierten Aufmerksamkeitsspannung und leichten Schläfrigkeit bisweilen zu mittleren und tiefen Schlafstadien überleiteten. (Abb. 1)

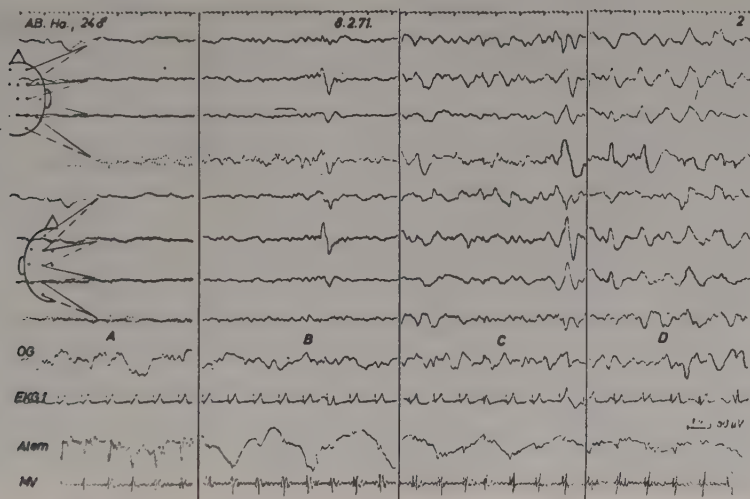


Abb. 1: EEG-Kurve mit verschiedenen Schlafstadien nach AVIL (AB. Ha., 24 ♂, vom 8.2.71).

In Ruhe regelmäßige, spindelartige Alpha-Tätigkeit mit physiologischen Seitendifferenzen (A). Im Okulogramm (OG) unregelmäßige, rasche Bulbusbewegungen, im EKG I regelmäßige Pulsfrequenz, im Pneumogramm (Atem) flache, langsame Atembewegungen, im Mechanogramm (MV) Mikrovibrationen mit pulssynchroner Gliederung. In den Einschlafstadien (B) Serien von Rho-Wellen occipital mit Rechtsbetonung, unregelmäßige Vertex-Welle, im Okulogramm EEG-Einstreuung. Atembewegungen regelmäßig und ausgiebiger. In den mittleren Schlafstadien (C) langsame Tätigkeit und K-Komplex. Atmung flacher. In den tiefen Schlafstadien (D) höhere, langsamere Deltatätigkeit. Im Okulogramm einstreuende EEG-Aktivität. Im EKG Pulsfrequenz verlangsamt. Atmung flach.

Eine Unterscheidung von physiologischen Vigilanzschwankungen war weder nach AVIL noch nach OMERIL/INCIDAL möglich.

Die Abbildungen 2 - 7 sollen die unterschiedliche Vigilanzminderung bei einzelnen Versuchspersonen unter den verschiedenen Testpräparaten zeigen.

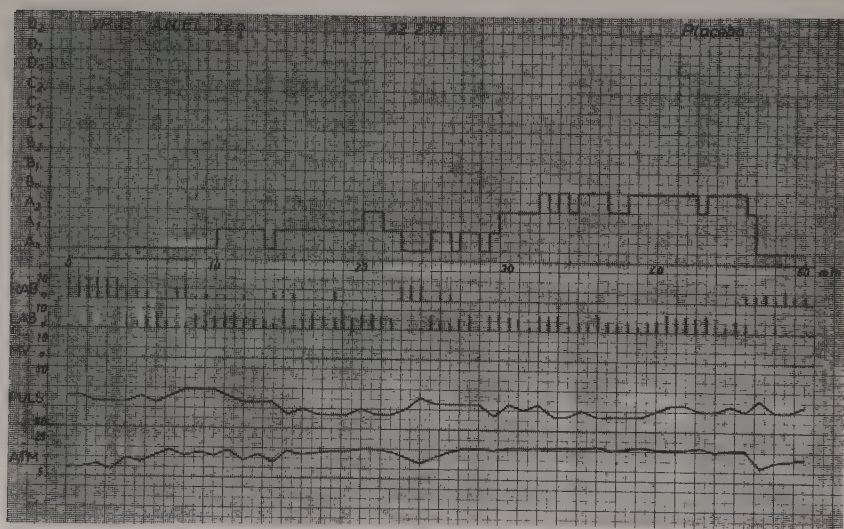


Abb. 2: Verlaufsdarstellung der Vigilanzschwankungen einer gesunden Versuchsperson (AN. El., 22 ♀) nach Placebo. Die Verteilung der raschen Augenbewegungen (RAB) zeigt deren Häufung im Wachzustand und das Eintreten langsamer Bulbusbewegungen (LAB) bei Nachlassen der Vigilanzspannung. Absinken der Pulsfrequenz bei Vigilanzminderung.

Der Unterschied in den erreichten Schlafstadien war innerhalb einer Testgruppe oft erheblich. Während bei den meisten unter Placebo flüchtige Schläfrigkeitsstadien bestanden, gerieten manche in mittlere bis tiefere Schlafstadien.

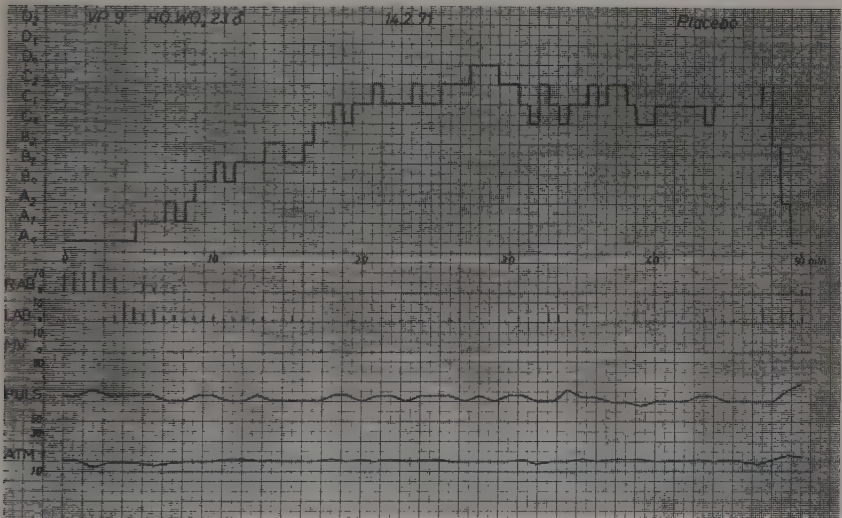


Abb. 3: Schlafstadien einer gesunden Versuchsperson (HÖ. Wo., 23 ♂) nach Placebo.

Übergang in spontane mittlere Schlafstadien. Erlöschen der raschen Augenbewegungen (RAB) des Wachzustandes nach Eintritt von Schläfrigkeit. Die langsamen Augenbewegungen (LAB) treten beim Übergang in Schläfrigkeit auf, nehmen jedoch bei zunehmender Schlaftiefe wieder ab. Geringes Absinken der Pulsfrequenz.

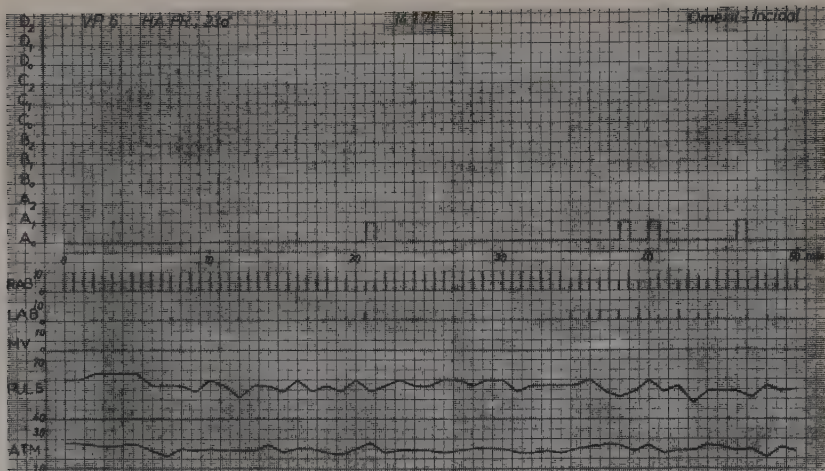


Abb. 4: Vigilanzstadien einer gesunden Versuchsperson (HA. Fr., 23 ♂) nach OMERIL/INCIDAL. Fast völliges Fehlen von Schläfrigkeitsstadien. Persistieren der raschen Augenbewegungen (RAB) des Ruhezustandes. Nur geringe, langsame Augenbewegungen (LAB) gegen Ableitungsende. Geringes Absinken der Pulsfrequenz.

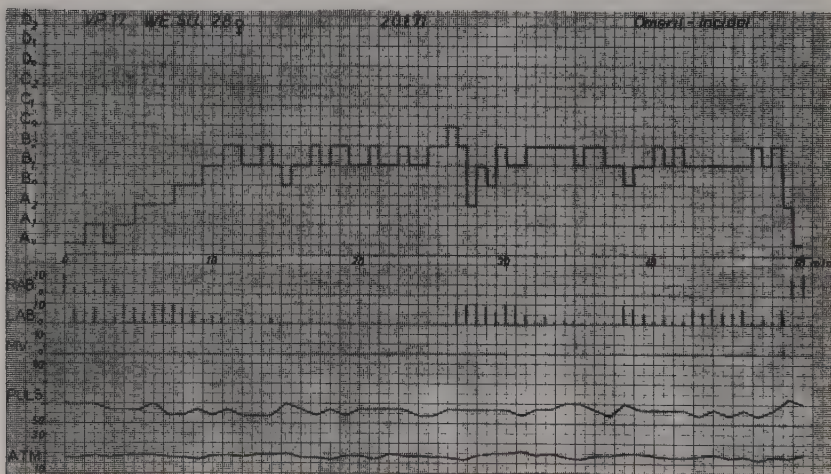


Abb. 5: Schlafstadien einer gesunden Versuchsperson (WE. Su., 28 ♀) nach OMERIL/INCIDAL. Länger anhaltende Schläfrigkeitsstadien. Erlöschen der raschen Augenbewegungen des Wachzustandes bei Eintritt von Schläfrigkeit. Langsame Augenbewegungen nur bei Beginn von Schläfrigkeitsstadien und nach Weckreaktionen.

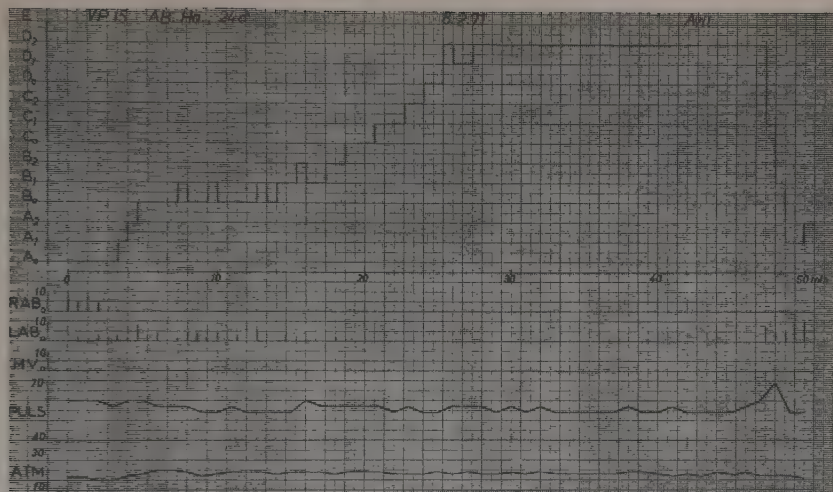


Abb. 6: Verlauf der Schlafstadien einer gesunden Versuchsperson (AB. Ha., 24 ♂) nach AVIL. Übergang in mittlere und tiefe Schlafstadien. Erlöschen der raschen Augenbewegungen des Ruhezustandes nach Ableitungsbeginn. Geringe langsame Augenbewegungen bei Schläfrigkeit, bei Schlafvertiefung Erlöschen. Nur geringes Absinken der Pulsfrequenz.

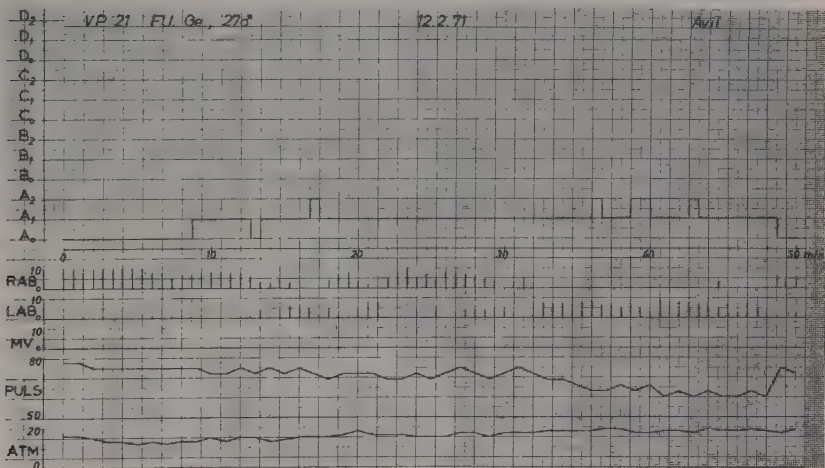


Abb. 7: Vigilanzstadien einer gesunden Versuchsperson (FU. Ge., 27 ♂) nach AVIL. Nur geringe Vigilanzminderung. Die raschen Augenbewegungen des Wachzustandes halten lange Zeit an und nehmen erst gegen Ableitungsende ab. Die langsamen Augenbewegungen zeigen erst in der zweiten Ableitungshälfte eine Zunahme. Hier auch Absinken der Pulsfrequenz.

Durch Zusammenfassung aller pro Zeiteinheit abgelesenen Werte der Einzeldarstellungen und Bildung ihrer Mittelwerte erhielten wir die für die einzelnen Präparate kennzeichnenden graphischen Verlaufsformen (Abb. 8, 9, 10).

OMERIL/INCIDAL und Placebo hatten in den Anfangsstrecken nahezu identische Verläufe. Die in den ersten 20 Minuten eintretende Entspannung war bei OMERIL/INCIDAL etwas deutlicher. Bei Placebo hielt dagegen die spontane Schläfrigkeitsneigung länger an.

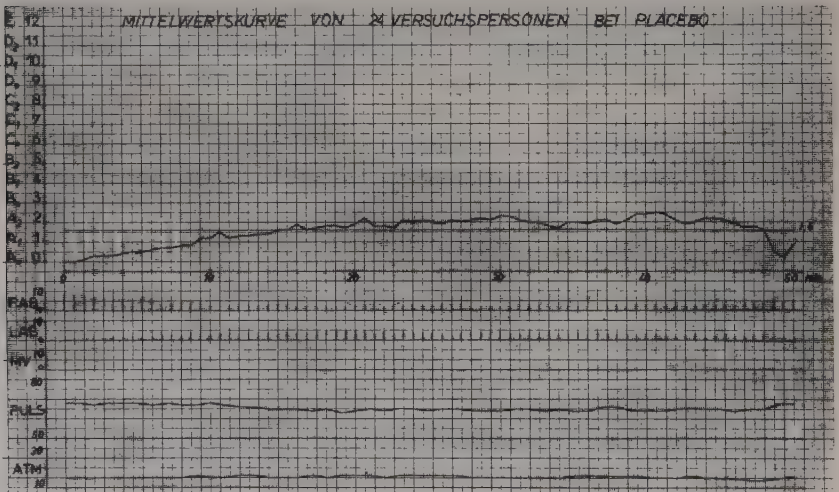


Abb. 8: Mittelwerte der Vigilanz aus allen aufeinanderfolgenden 40-Sekunden-Epochen von 24 Versuchspersonen nach Placebo. Indexwert von 1,6 . Die raschen Augenbewegungen (RAB) des Wachzustandes zeigen eine geringe Abnahme, die langsamen Augenbewegungen (LAB) ein reziprokes Verhalten. Die Pulsfrequenz zeigt ein leichtes Absinken bei Abnahme der Vigilanzspannung.

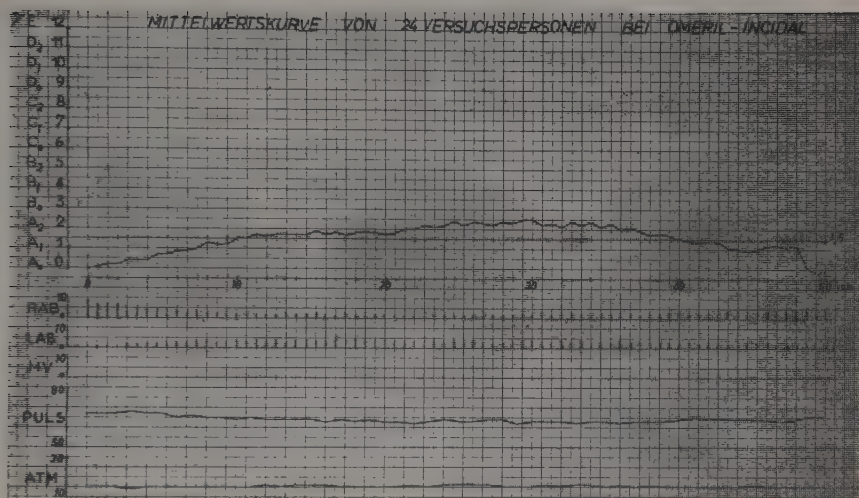


Abb. 9: Mittelwerte der Vigilanzstadien aus allen aufeinanderfolgenden 40-Sekunden-Epochen von 24 Versuchspersonen nach OMERIL/INCIDAL. Indexwert von 1,5. Die raschen Augenbewegungen (RAB) zeigen ein geringes Abnehmen bei nachlassender Vigilanzspannung, die langsamen Augenbewegungen (LAB) ein reziprokes Verhalten. Geringes Absinken der Pulsfrequenz.

Während nach Placebo und OMERIL/INCIDAL Schläfrigkeitsstadien von A_2 erst um die 20. Minute überschritten wurden, war dies bei AVIL schon in der 15. Minute der Fall und in der 22. Minute erfolgte hier bereits ein Übergang zu B_0 -Stadien, Vigilanzstadien, die in den beiden anderen Mittelwertskurven gar nicht erreicht wurden.

Bei der Berechnung der Indexwerte, welche dem Flächenintegral der Mittelwertskurven annähernd proportional sind, erreichte AVIL mit 2,1 den größten Indexwert für Schläfrigkeit, OMERIL/INCIDAL mit 1,5 den kleinsten. Placebo lag mit 1,6 nur knapp darüber. Demnach entfaltete AVIL im Vergleich einen sedierenden Effekt. Die Änderungen nach OMERIL/INCIDAL kamen der spontanen Schläfrigkeitsneigung bei Placebo gleich.

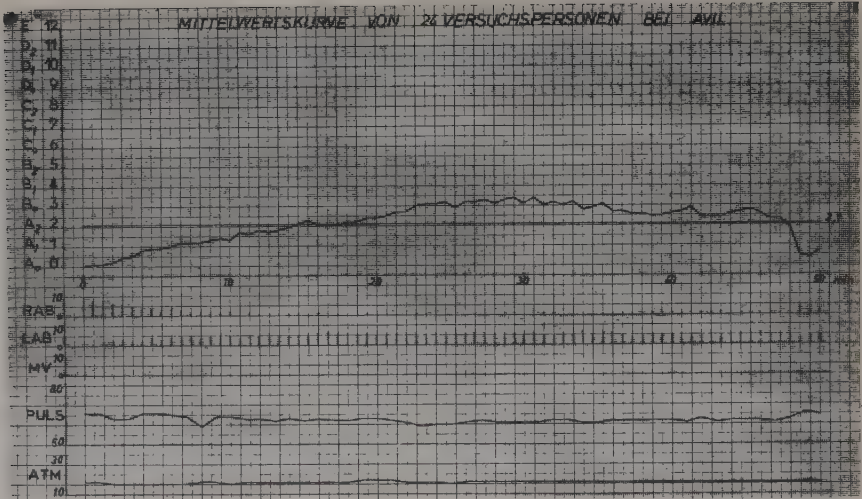


Abb. 10: Mittelwerte der Vigilanz aus allen aufeinanderfolgenden 40-Sekunden-Epochen von 24 Versuchspersonen nach AVIL. Durchschnittlicher Indexwert von 2,1 . Die raschen Augenbewegungen (RAB) des Wachzustandes zeigen eine progressive Abnahme bei zunehmender Schläfrigkeit und eine Zunahme bei Ableitungsende. Die langsamen Augenbewegungen (LAB) dagegen zeigen reziprok zu den raschen Augenbewegungen eine Zunahme beim Übergang in Schläfrigkeitsstadien. Eine besondere Häufung von Bewegungen im Mechanogramm (MV) läßt sich nicht nachweisen. Die Pulsfrequenz nimmt mit Eintritt der Schläfrigkeit etwas ab, die Atmung zeigt keine wesentliche Änderung.

Um den Effekt der Gewöhnung an die Untersuchungssituation zu prüfen, der erfahrungsgemäß von der ersten zur zweiten Ableitung auftritt, errechneten wir zusätzliche Indexwerte für alle ersten, zweiten, dritten und vierten Untersuchungen. Zwischen der ersten und zweiten Untersuchung bestand ein deutlicher Unterschied, zwischen der zweiten und allen nachfolgenden Untersuchungen dagegen nicht. (Abb. 11)

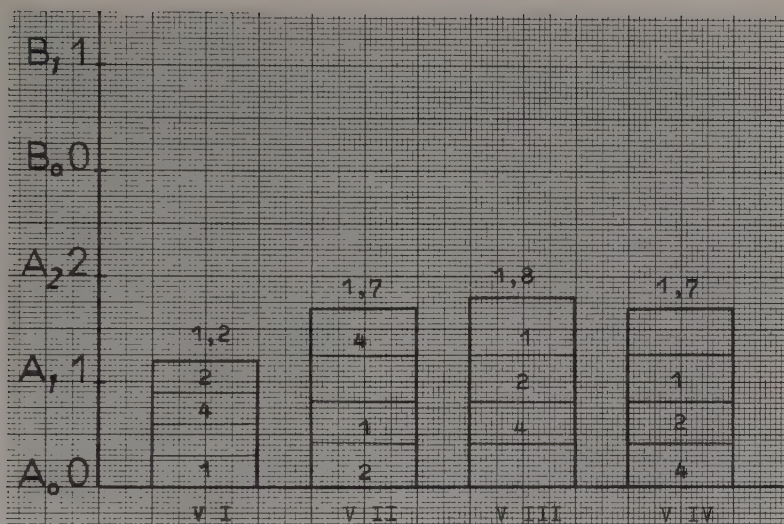


Abb. 11: Unterschiede der Gesamtindexwerte für die Vigilanz nach den ersten, zweiten, dritten und vierten Versuchen. 1 = OMERIL/INCIDAL 2 = AVIL 4 = Placebo

Ein weiteres Kriterium für die Schlafbereitschaft bei den verschiedenen Substanzen war der prozentuale Vergleich der einzelnen Schlafstadien. (Abb. 12)

Während bei OMERIL/INCIDAL und Placebo bezüglich der Wachstadien (A) kein nennenswerter Unterschied bestand, lag AVIL um etwa 10% darunter. Entsprechend war der Anteil an leichten Schlafstadien (B) bei AVIL etwas höher. Die mittleren Schlafstadien (C) lagen bei OMERIL/INCIDAL geringfügig niedriger als bei Placebo und AVIL. Bei den tieferen Stadien (D) setzte sich AVIL von den beiden anderen ab.

Bei der genaueren Unterteilung der Vigilanzstadien zeigte sich, daß das Profil der Verteilung von OMERIL/INCIDAL mit dem von Placebo nahezu identisch war. Bei AVIL dagegen waren die Anteile der Wachstadien (A₀) geringer und die der Stadien mit verringerter Aufmerksamkeitsspannung (A₁ und A₂) etwas höher als nach Placebo. (Abb. 14)

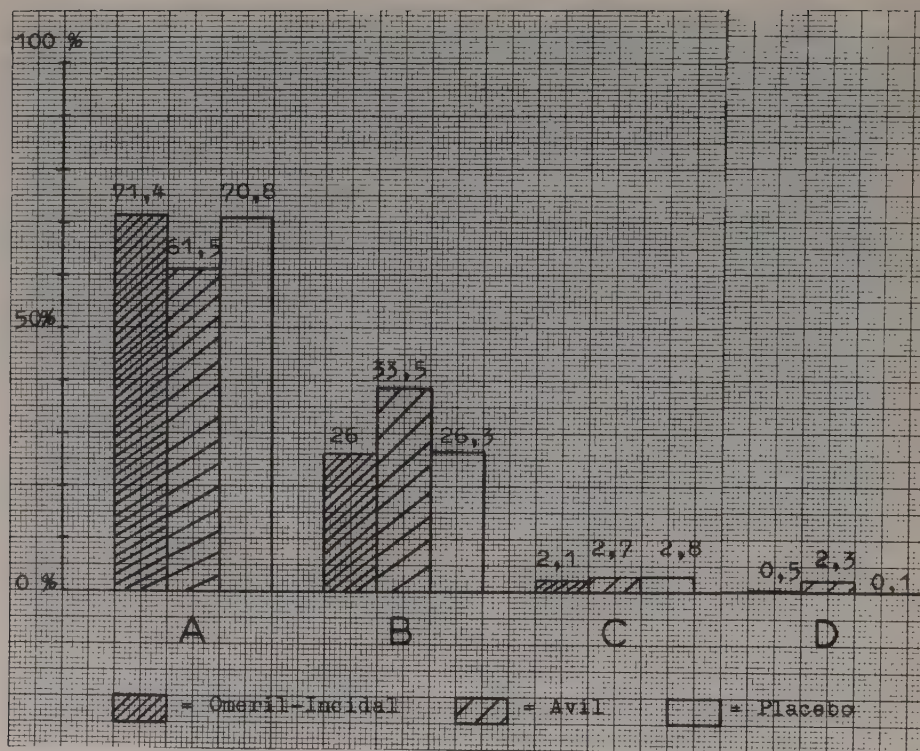


Abb. 12: Vergleich der prozentualen Anteile der einzelnen Vigilanzstadien an der gesamten Ableitungsdauer von 50 Minuten.

Setzt man ausgewählte Graphoelemente in Beziehung zu den verschiedenen Schlafstadien, so zeigt sich eine Dominanz der einzelnen Elemente in bestimmten Stadien (Abb. 13) :

Thetagruppen treten in den A_1 -Stadien gehäuft auf, nehmen so dann beim Übergang nach A_2 und B_0 ab.

Rho-Wellen und Vertex-Wellen zeigen eine annähernd symmetrische Verteilung von B_0 - B_2 .

Sigmaspindeln und K-Komplexe haben eine asymmetrische Verteilung, sie haben auch in B_2 hohe Werte.

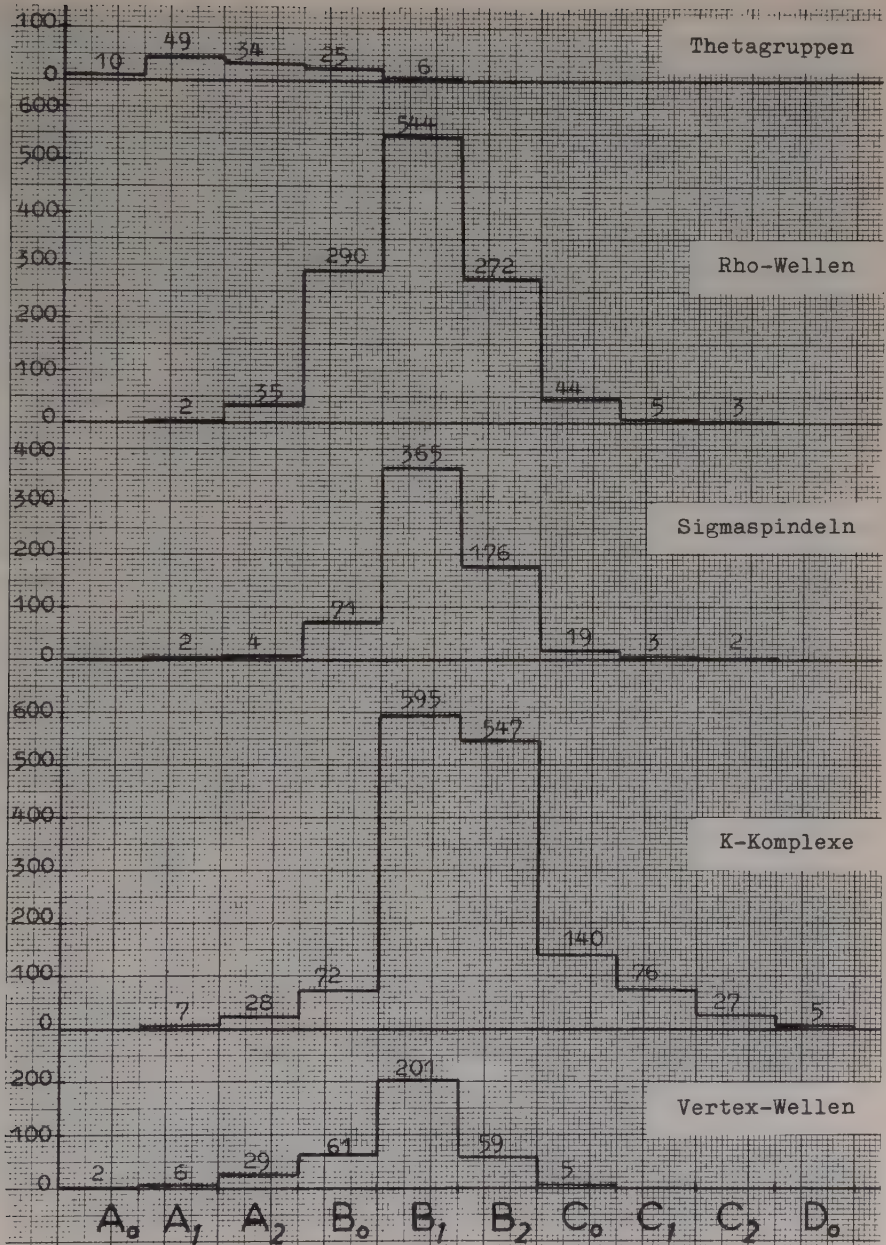


Abb. 13: Graphische Darstellung der Indexwerte für ausgewählte Graphoelemente bezogen auf die einzelnen Vigilanzstadien aller 3 Gruppen zusammen.

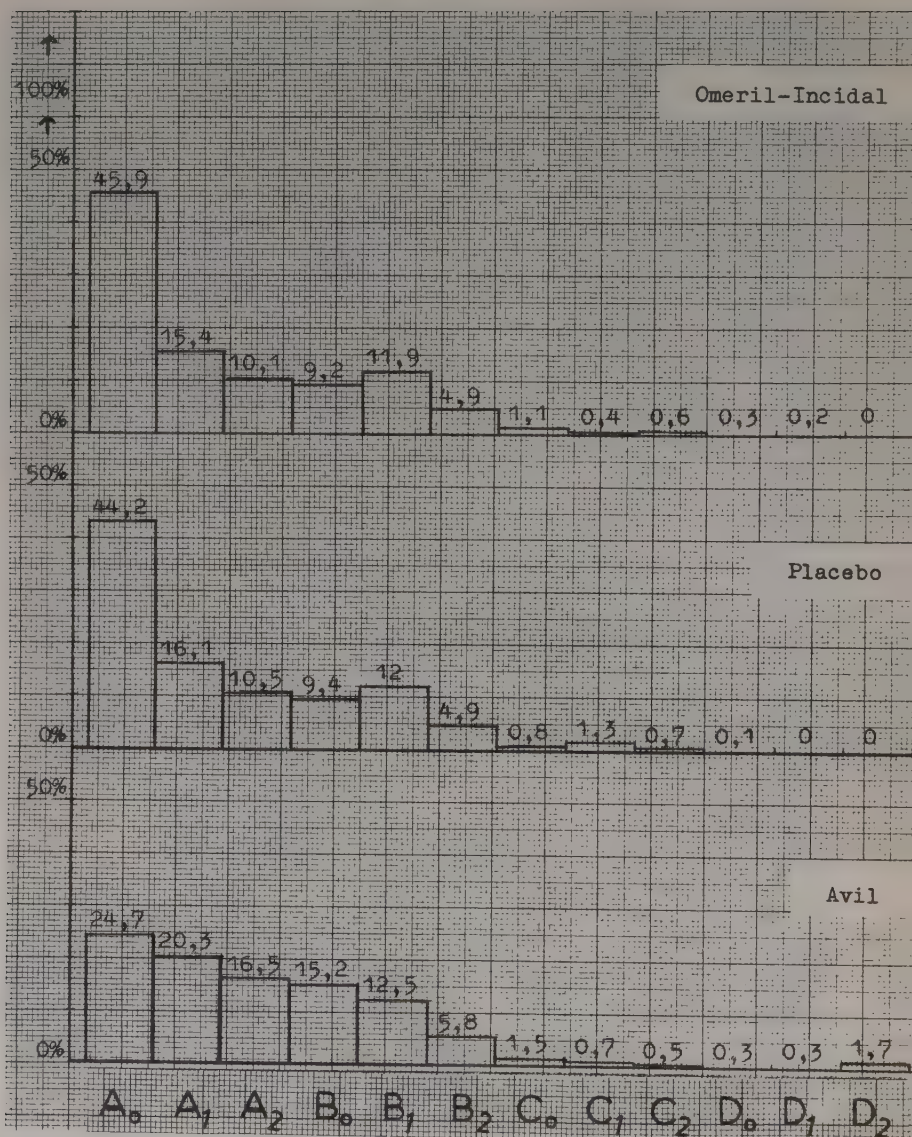


Abb. 14: Gesamtprofil der prozentualen Verteilung der einzelnen Vigilanzstadien an der gesamten Ableitungsdauer von 50 Minuten.

ϑ	1	2	1	4	6						
ϑ		1	14	111	224	115	18	2	2		
σ		1	1	24	113	60	7				
K			5	19	193	157	50	14	13	5	
V			7	20	30	8					

ϑ	6	13	19	8							
ϑ		1	7	31	164	84	12				
σ		1	1	16	101	33					
K		5	9	19	206	180	31	40	8		
V	1		7	21	111	26	1				

ϑ	3	34	14	13							
ϑ			14	148	156	73	14	3	1		
σ			2	31	151	83	12	3	2		
K		2	14	34	196	210	59	22	6		
V	1	6	15	20	60	25	4				

$A_0, A_1, A_2, B_0, B_1, B_2, C_0, C_1, C_2, D_0, D_1, D_2$

Abb. 15: Indexwerte der ausgewählten Graphoelemente bezogen auf die verschiedenen Vigilanzstadien der einzelnen Gruppen.

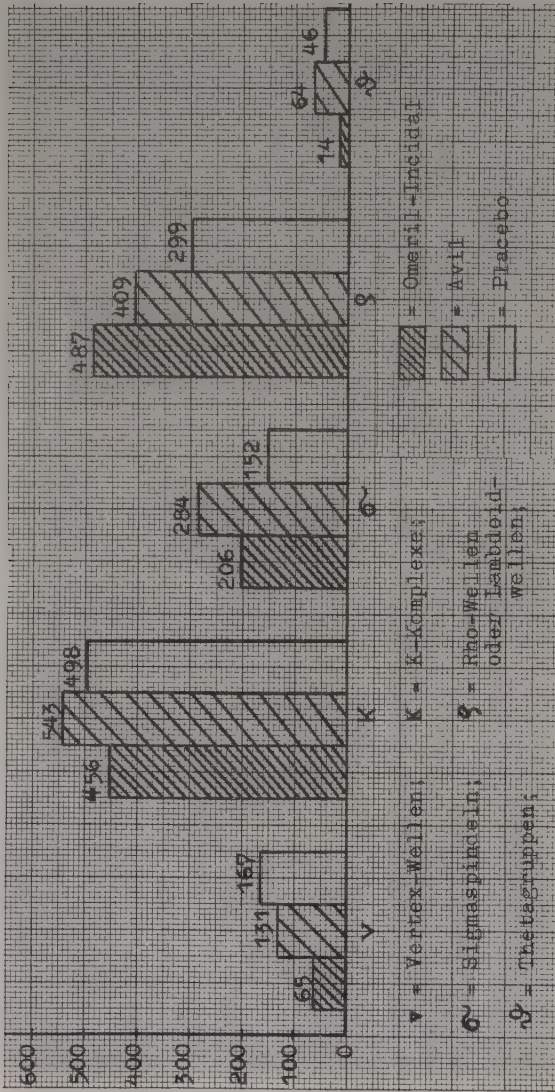


Abb. 16: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung besonderer Graphoelemente bei den verschiedenen Untersuchungen.

In dieser Übersicht ist keine einheitliche Tendenz der Verteilung zu erkennen.

2. Okulogramm

Die Bulbusbewegungen zeigen ein reguläres Verhalten. Entsprechend der mittleren Vigilanzabnahme kommt es im Verlauf der Ableitung zu einer beträchtlichen Abnahme der raschen Augenbewegungen (RAB), die in den tieferen Schlafstadien völlig erlöschen können. Das trifft unter AVIL zu; bei AVIL erlöschen in der Zeitspanne von der 20. bis zur 35. Minute die raschen Augenbewegungen in der Mittelwertskurve völlig, dagegen sind sie bei OMERIL/INCIDAL und Placebo, wenn auch größtenteils in abnehmendem Maße, so doch immer vorhanden, als Zeichen einer schwächeren Wachheitsminderung. Das ist ein weiteres Argument für die Annahme, daß OMERIL/INCIDAL im Gegensatz zu AVIL keinen beträchtlichen sedierenden Nebeneffekt entfaltet.

Die Analyse der langsamen Augenbewegungen (LAB) zeigt ein rezi-prokes Verhalten zu den raschen Augenbewegungen. Die langsamen, sinusähnlichen Augenbewegungen treten beim Einschlafen in der Zeit auf, da die raschen Augenbewegungen abnehmen. Bei Kontrollen, bei denen es zu einem Durchgang in tiefere Schlafstadien kommt, erlöschen allerdings auch die langsamen, pendelförmigen Augenbewegungen, beim Erreichen der Schlafstadien C. Das ist bei keiner der Mittelwertskurven der Fall, jedoch zeigen die Okulogramme der Abbildungen 3, 5, 6 dieses Verhalten.

Bei AVIL sieht man entsprechend dem längeren Verharren in A₂- und B₀-Stadien, daß dort das Ausmaß der pendelförmigen Bulbusbewegungen gesteigert wurde, und daß sie während der ganzen Ableitungszeit in annähernd gleichem Ausmaß bestehen. Dagegen wird unter OMERIL/INCIDAL die Häufigkeit der langsamen Augenbewegungen nur in den ersten 30 Ableitungsminuten gesteigert, im weiteren Verlauf nehmen die langsamen Augenbewegungen wieder ab. Auch bei Placebo ergibt sich ein ähnliches Verhalten.

Das beruht offensichtlich darauf, daß es bereits vor Ableitungsende wieder zum Einsetzen von afferenten Stimulationen kommt, die das Vigilanzniveau verändern und dadurch zu einer Abnahme der langsamen Augenbewegungen führen. Bei AVIL sind diese Veränderungen geringer ausgeprägt, was wiederum den sedierenden Effekt hervorhebt.

3. Mechanogramm

Die aufgezeichneten Mikrovibrationen (MV) umfassen Massenbewegungen und Myokloni.

Mikrovibrationen können zu Beginn der Ableitung als Zeichen allgemeiner Bewegungsunruhe bestehen; bisweilen treten sie auch in Schlafstadien auf (z.B. Abb.3) oder sie werden durch Weckreaktionen ausgelöst (z.B. Abb.5). Umgekehrt können sie selbst beim Auftreten als Weckreiz wirken.

Massenbewegungen waren in den Einzelableitungen auf eine so kleine Anzahl beschränkt, daß sämtliche für die Mittelwertskurven berechneten Werte unter 1 lagen und somit gar nicht zur Darstellung gelangten. Aus unserer mechanographischen Aufzeichnung ist deshalb kein Wirkungsunterschied feststellbar.

4. Puls

Die Pulsfrequenzen sinken im allgemeinen von einem bestimmten Ausgangswert im Wachzustand mit zunehmender Schlaftiefe ab und steigen bei Rückkehr zum A_0 -Stadium wieder allmählich an. Diese Schwankungen entsprechend den Vigilanzänderungen sind in den Einzeldarstellungen gut erkennbar.

In den Mittelwertskurven läßt sich nach AVIL ein etwas deutlicheres Absinken der Pulsfrequenz feststellen als nach OMERIL/INCIDAL und Placebo, was der ausgeprägteren Schläfrigkeitsneigung entspricht.

5. Atmung

Die durchschnittliche Atemfrequenz liegt bei allen 3 Präparaten bei etwa 16 pro Minute. Der Verlauf der Mittelwertskurven ist sehr gleichmäßig und nur sehr geringen Schwankungen unterworfen. Es ist kein Wirkungsunterschied zu erkennen.

6. Blutdruck

Die gemittelten systolischen Blutdruckwerte zeigen eine allgemeine Abnahme von Ableitungsbeginn bis zum Ende, bei OMERIL/INCIDAL um 4 mm Hg, bei AVIL um 2,5 mm Hg und bei Placebo

um 5 mm Hg. Der mittlere diastolische Blutdruck ist bei OMERIL/INCIDAL um 1,5 mm Hg, bei Placebo um 4,5 mm Hg erniedrigt, dagegen bei AVIL um 0,8 mm Hg erhöht.

Man kann demnach sagen, daß bei AVIL die Blutdruckschwankungen am geringsten, bei Placebo im Vergleich am stärksten sind; OMERIL/INCIDAL nimmt eine Mittelstellung ein.

B Statistische Ergebnisse

Für die 4 Testpräparate ergab sich ein χ^2_R -Wert von 13,98. Der kritische χ^2 -Wert für 3 Freiheitsgrade und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $P = 0,01$ beträgt 11,3. Daraus folgte, daß ein signifikanter Unterschied bezüglich des sedierenden Effektes besteht und es war erforderlich die Differenzen der Rangsummen zu beachten, um zu eruieren, zwischen welchen Substanzen sich dieser Unterschied auswirkte (Tab. 4). Man konnte feststellen, daß sich OMERIL/INCIDAL bezüglich der Schläfrigkeitsneigung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P < 0,05$ von AVIL unterscheidet, dagegen zu Placebo überhaupt kein Unterschied besteht.

Vpn.	OMERIL/INCIDAL		AVIL		TAVEGIL		Placebo	
	Medianwert	Rangzahl	Mw.	Rz.	Mw.	Rz.	Mw.	Rz.
1	0,54	1	2,15	3	3,66	4	0,58	2
2	2,25	3	3,77	4	0,79	1	0,92	2
3	2,62	3	3,12	4	1,08	1	1,52	2
4	4,33	3	3,00	2	4,42	4	2,13	1
5	4,33	2	4,88	4	0,77	1	4,36	3
6	0,63	2	0,92	4	0,52	1	0,82	3
7	1,23	2	4,81	4	2,33	3	0,92	1
8	3,00	3	3,42	4	0,70	1	0,95	2
9	1,25	1	1,90	2	4,00	3	7,04	4
10	0,76	1,5	1,87	3	0,76	1,5	2,40	4
11	1,36	3	1,40	4	1,33	2	0,58	1
12	0,51	2	0,50	1	0,52	3	0,59	4
13	0,52	1	3,00	4	0,79	2	1,52	3
14	1,66	2	2,37	3	1,33	1	3,92	4
15	5,14	3	7,75	4	4,83	2	2,81	1
16	0,59	3	1,33	4	0,56	2	0,50	1
17	4,54	4	4,32	3	2,12	1	2,66	2
18	0,97	3	2,16	4	0,90	2	0,61	1
19	0,76	1	1,13	3	1,66	4	0,82	2
20	1,95	2	2,66	3	1,31	1	3,76	4
21	1,54	2	1,38	1	1,60	3	1,73	4
22	1,57	1	2,51	3	1,80	2	2,77	4
23	2,00	2	2,89	4	1,68	1	2,87	3
24	0,97	3	1,02	4	0,57	1	0,66	2
Summe der Rangzahlen		53,5		79		47,5		60

Tabelle 4: Medianwerte für die Vigilanz, sowie dazugehörige Rangzahlen der 24 Versuchspersonen bei allen 4 Testpräparaten

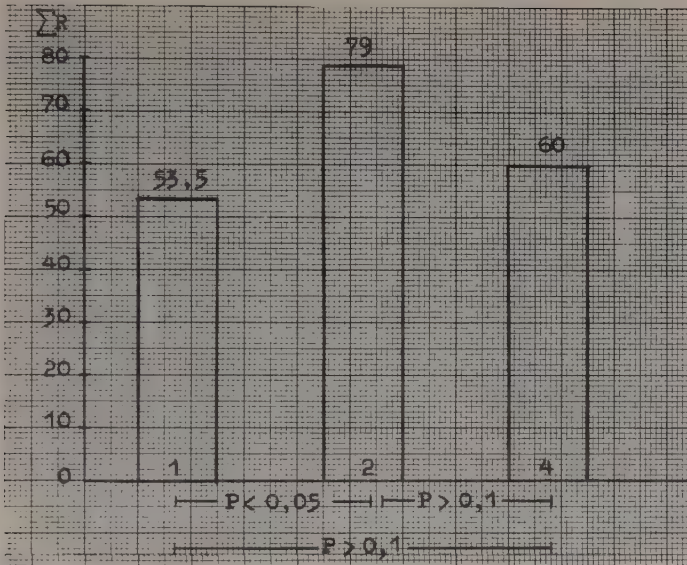


Abb. 17: Vergleichende Darstellung der Rangsummen bezogen auf die Medianwerte der Vigilanz. 1 = OMERIL/INCIDAL
2 = AVIL 4 = Placebo

Bei der statistischen Berechnung des Wirkungsunterschiedes auf die ausgewählten Graphoelemente ergaben sich keine Signifikanzen. Es wurde deshalb auf die Abbildung der Friedman-Tabellen verzichtet; ein Vergleich der Rangsummen zeigt deutlich das Unterschreiten der kritischen Differenzen (Abb. 18, 19, 20).

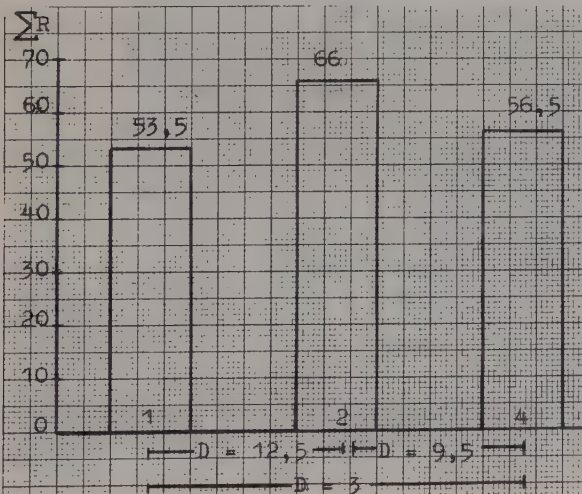


Abb. 18: Vergleich der Rangsummen bezogen auf die Anzahl der Vertex-Wellen pro B-Stadium.

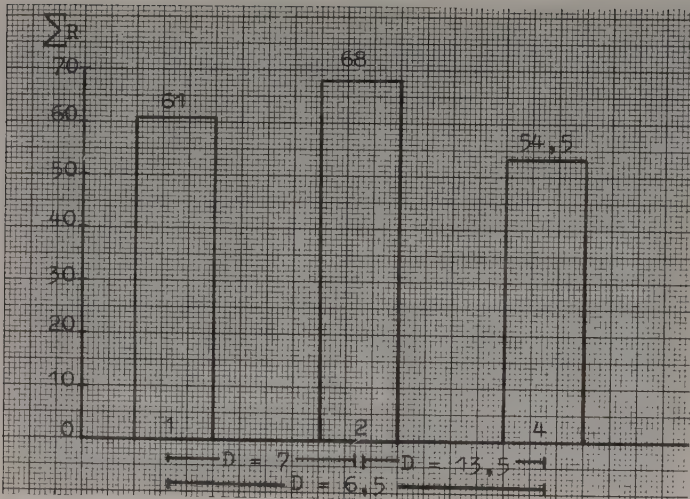


Abb. 19: Vergleich der Rangsummen bezogen auf die Anzahl von Sigmaspindeln pro B-Stadium.

1 = OMERIL/INCIDAL 2 = AVIL 4 = Placebo

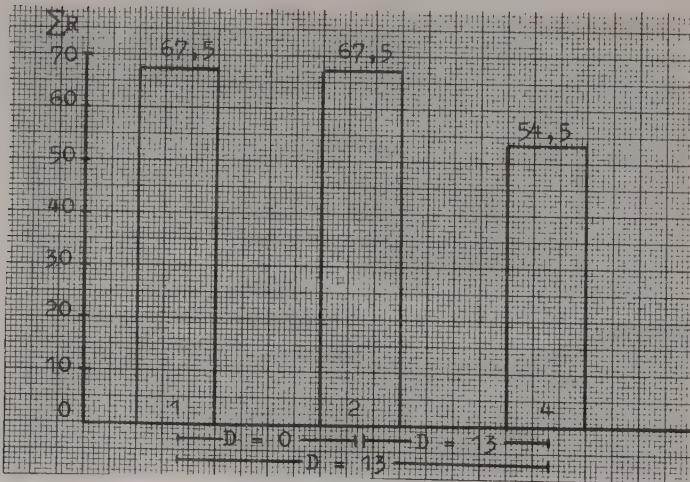


Abb. 20: Vergleich der Rangsummen bezogen auf die Anzahl von Rho-Wellen pro B-Stadium.

C Neurologische Elementarbefunde und subjektive Angaben

Bei den neurologischen Elementarbefunden, die vor und nach der Ableitung erhoben wurden, waren bei OMERIL/INCIDAL 2 Versuchspersonen betroffen. Sie zeigten nach der Ableitung im Vergleich zu vorher einen unsicheren Seiltänzerengang; bei einer Versuchsperson kam noch ein positiver Romberg hinzu, das heißt, die Versuchsperson hatte im Stehen bei geschlossenen Augen und ausgestreckten Armen das Gefühl, nach einer Seite zu kippen.

Bei AVIL wiesen 2 Probanden einen unsicheren Seiltänzerengang auf, 2 gaben einen positiven Romberg an.

Bei Placebo war eine Versuchsperson mit unsicherem Seiltänzerengang.

Bei den subjektiven Angaben berichteten nach OMERIL/INCIDAL 9 Versuchspersonen über Nebenwirkungen. Am häufigsten wurden Benommenheit, Schläfrigkeit und körperliche Mattigkeit genannt, die meist leichter Natur waren. 2 Versuchspersonen hatten ein Gefühl der Schwere, 1 Versuchsperson klagte über Kopfschmerzen, eine andere über Übelkeit. Versuchsperson 5 berichtete am nächstfolgenden Tag, daß die bereits angegebene Müdigkeit noch zwei Stunden nach Verlassen des Versuchsraumes trotz Kaffeetrinkens angehalten habe.

Angenehme Begleiterscheinungen zeigten 2 Versuchspersonen. Ein Proband, der zu Versuchsbeginn leichte Schläfrigkeit angegeben hatte, fühlte sich nach der Ableitung frischer. Ein anderer, der vorher über Kopfschmerzen geklagt hatte, war danach frei davon.

Bei AVIL waren die meisten Nebenwirkungen zu beobachten. 12 Versuchspersonen machten Angaben; 3 davon berichteten am nächstfolgenden Versuchstag über Spätwirkungen:

Versuchsperson 7 erzählte, daß sie plötzliches Benommensein verspürte als sie in die frische Luft kam, daß die Konzentrationsfähigkeit für den Rest des Tages vermindert war und sie früher als gewöhnlich schlafen ging.

Versuchsperson 21 berichtete, daß sie am Heimweg beim Laufen benommen war, beim Augenschließen Schwindelgefühle hatte, und die Konzentration stark eingeschränkt war. Die Erscheinungen seien

etwa gegen 19 Uhr abgeklungen. Ende dieses Versuches war um 13³⁰.

Versuchsperson 24 gab an, daß sie etwa eine halbe Stunde nach Ableitungsende zittrig in den Händen war, sie selbst gereizt und matt. Sie sei um 19 Uhr schon ins Bett gegangen und habe durchgeschlafen.

Die Dauer des Nachtschlafes vor dem Versuch betrug bei den 3 letztgenannten Probanden 6, 7 und 8 Stunden.

Bei Placebo beschränkten sich die Angaben auf 4 Versuchspersonen, hauptsächlich mit Schläfrigkeit, körperlicher Mattigkeit und Benommenheit. Eine bemerkte allerdings noch intestinale Sensationen.

Die Einzelangaben unmittelbar nach Ableitungsende sind in folgendem Schema zu finden.

Symptome	OMERIL/INCIDAL	AVIL	Placebo
Körperl. Mattigkeit	1	4	1
Benommenheit	4	5	1
Schläfrigkeit	4	4	4
Schwindel	-	3	-
Gefühl der Schwere	2	2	-
Kopfschmerzen	1	1	-
Übelkeit	1	-	-
Intest. Sensationen	-	-	1
Parästhesien	-	1	-
Pelziges Gefühl auf der Zunge	-	1	-
Fühlt sich frischer	1	-	-

V. Diskussion

Durch die Wahl des Doppelblindversuches wurde eine gegenseitige Beeinflussung der Versuchspersonen ausgeschaltet und eine objektive Beurteilung durch den Versuchsleiter möglich. Die Placeboverordnung brachte den Vorteil, daß die Wirkung der Medikamente vom psychischen Effekt abgegrenzt werden konnte, der allein durch die Tatsache der Einnahme eines Medikamentes entsteht. Fehler, die durch Gewöhnung entstehen, wurden durch Randomisierung im Verteilungsschlüssel ausgeglichen. Die größere Schläfrigkeitsneigung bei Wiederholungen im Vergleich zur Erstableitung ist dadurch zu erklären, daß selbst bei den mit der Untersuchung gut vertrauten Personen im Zusammenhang mit einer solchen Serie von Untersuchungen bei der ersten Ableitung immer eine gewisse Erwartungsspannung, ängstliche Bereitschaft oder eine bestimmte Motivation besteht, die dem Eintritt von spontaner Vigilanzabnahme entgegenwirkt. Je besser die Personen mit der Untersuchung vertraut sind, desto geringer wird dieser Unterschied von der ersten zur zweiten Ableitung. Erfahrungsgemäß ist er bei Versuchspersonen, die bisher mit der Registriertechnik völlig unbekannt waren, sehr groß. Dasselbe trifft auch bei der Untersuchung von Kranken zu. Vergleiche zwischen gesunden Versuchspersonen und Kranken zeigen, daß dort der Unterschied von der ersten zur zweiten Ableitung noch viel größer ist. Es handelt sich dabei um ein ähnliches Phänomen, wie es auch bei den Nachtschlafuntersuchungen als "Effekt der ersten Nacht" hinreichend bekannt ist.

Wir haben die raschen Bulbusbewegungen (RAB) von den langsamen Bulbusbewegungen (LAB) des Okulogramms getrennt, und bewußt die Bezeichnung REM (Rapid Eye Movements) vermieden, da wir den Terminus REM-Perioden der Übereinstimmung von raschen Augenbewegungen mit einem flachen und relativ raschem EEG nach vorher abgelaufenen Schlafzyklen vorbehalten. Die für uns mit den Indexwerten für die Prozentzeit erfaßten raschen Augenbewegungen sind Ausdruck einer motorischen Aktivitätsform des Wachzustandes. Diese raschen Augenbewegungen des Okulogrammes werden sowohl durch kurze, nystagmusähnliche Bulbusbewegungen, willkürliche

und unwillkürliche Blickbewegungen als auch durch Lidbewegungen und Kontraktionen des Musculus orbicularis oculi gebildet. Sie unterscheiden sich von den Serien rascher Augenbewegungen in den REM-Perioden durch stärkere Unregelmäßigkeiten und weniger gleichförmige Ablaufsfolgen. Mit nachlassender Aufmerksamkeitsspannung kommt es in der Regel zu einer Abnahme dieser motorischen Aktivitätsform und beim Eintritt von leichter Schläfrigkeit zum Auftreten von sinusförmigen Pendelbewegungen mit einer Zyklusdauer von 3 - 5 Sekunden. Bisweilen setzen solche Serien von langsamen Pendelbewegungen der Augen bereits in Stadien nachlassender Aufmerksamkeitsspannung ein, noch bevor im EEG eine Abnahme der α -Wellen erkennbar wird. Nach dem Eintritt von leichten Schläfrigkeitsstadien und dem Übergang in mittlere Schlafstadien erlöschen diese Serien von langsamen Bulbusbewegungen in der Regel. Auch bei diesen Bulbusbewegungen konnten unter Verwendung ihrer Indexzahlen keine signifikanten Unterschiede bei den einzelnen Präparaten beobachtet werden.

Zwar ergab die statistische Signifikanzberechnung keine verwertbaren Unterschiede; es bleibt aber dennoch bemerkenswert, daß die Beobachtungen geringe Wirkungsunterschiede annehmen lassen, auch wenn sie statistisch nicht gesichert werden konnten. Das Profil der Prozentzeiten für die einzelnen Vigilanzstadien verhält sich nach AVIL anders als nach OMERIL/INCIDAL und Placebo; nach AVIL erscheinen die Anteile der Wachstadien fast um die Hälfte geringer als nach OMERIL/INCIDAL und Placebo, dagegen treten die Stadien einer etwas reduzierten Aufmerksamkeitsspannung A_1 und A_2 häufiger auf. Nach Eintritt der Stadien der leichten Schläfrigkeit von B_0 bis zu D sind keine Unterschiede mehr erkennbar. Diese Verteilung führt zu der Annahme, daß AVIL einen geringen die Wachheitsspannung vermindernenden Effekt hat, der jedoch nur Stadien einer reduzierten Aufmerksamkeit mit dem elektroencephalographischen Muster A_1 oder A_2 bewirkt. Dagegen scheint die Wirkung von AVIL nicht auszureichen, leichte Schlafstadien zu begünstigen.

Die Verteilung der Graphoelemente erschien uns wichtig, weil sie eindeutige Beziehungen zu den einzelnen Schläfrigkeits- oder Vigilanzstadien erkennen läßt. Thetagruppen können gelegentlich im Wachzustand auftreten, werden jedoch bei nachlassender Aufmerk-

samkeit erheblich gesteigert und erlöschen wieder beim Übergang in Schläfrigkeit. Rho-Wellen sind bei nachlassender Aufmerksamkeit und nach Eintritt von Schläfrigkeitsstadien erkennbar, ihr Maximum erreichen sie in B_1 -Stadien. Sigmaspindeln und K-Komplexe haben eine eindeutige Dominanz in den B_1 -Stadien, sie kommen auch noch in tieferen Schläfrigkeitsstadien vor. Diese Graphoelemente werden zur Bestimmung bestimmter Schlafstadien benützt. Daß sie gelegentlich in A-Stadien und später in C-Stadien vorkommen, wenn auch mit geringen Indexwerten, ist darauf zurückzuführen, daß die Bestimmung der Vigilanzstadien in 40-Sekunden-Epochen erfolgte und zwar nach dem dominierenden Muster. Es kommt dabei vor, daß in einer 40-Sekunden-Epoche das dominierende Muster zum Beispiel A_2 ist, daß aber für wenige Sekunden bereits ein B-Stadium mit Serien von Sigmaspindeln auftreten kann, wodurch bei der vergleichenden Zusammenstellung ein Auftreten von Sigmaspindeln in A_2 -Stadien vorgetäuscht wird. Das Fehlen besonderer Unterschiede in den Graphoelementen ist ein weiterer Grund, dem AVIL eine entspannungsfördernde und nur geringfügige sedierende, jedoch keine hypnotische Wirkung zuzuschreiben. Der höhere Vigilanzindex nach AVIL wird hauptsächlich durch die Zunahme der A-, A_2 - und B_0 -Stadien bewirkt, in denen besondere Graphoelemente nicht aktiviert werden.

Mit den Ergebnissen der Auswertung des EEG sind die Resultate der Protokollbogen über das subjektive Befinden durchaus vergleichbar. So zeigt sich auch hier bei AVIL ein Überwiegen von subjektiver körperlicher Mattigkeit und länger anhaltender Schläfrigkeit im Vergleich zu OMERIL/INCIDAL und Placebo. Diese Korrelation zwischen den experimentellen Ergebnissen und den klinischen Beobachtungen beweist einmal mehr, daß selbst bei Fehlen signifikanter Unterschiede der Berechnung bestimmter Indexwerte Aussagekraft zugebilligt werden muß. Die Signifikanzberechnung zeigt zwar das Fehlen massiver Unterschiede, schließt aber geringe Unterschiede nicht aus, deren Ausmaß den Einfluß anderer zufallsbedingter Faktoren allerdings nicht wesentlich übertrifft. Das heißt, daß die bei den getesteten Antihistaminika aufgetretenen Einflüsse nicht erheblich größer sind als zum Beispiel die Gewöhnung, die bei der ersten und zweiten Untersuchung eintritt oder das Nachlassen der ängstlichen Erwartungsspannung, die bei der ersten Aufnahme besteht.

VI. Zusammenfassung

1. An 24 gesunden Versuchspersonen wurden elektroencephalographische und klinische Untersuchungen 30 Minuten nach der Einnahme von 100 mg OMERIL/INCIDAL, 100 mg AVIL und Placebo durchgeführt.
2. Nach Auswertung der einzelnen Kurven mit visueller Bestimmung der Vigilanzstadien und dem Errechnen von Indexwerten für bestimmte Meßgrößen wurden für die einzelnen Gruppen von Untersuchungen Mittelwerte errechnet und statistische Vergleiche vorgenommen.
3. Zwischen OMERIL/INCIDAL und Placebo bestand kein Unterschied in der Verteilung der Vigilanzstadien. Von AVIL konnte dagegen ein geringfügig sedierender Effekt nachgewiesen werden, der allerdings nur den Eintritt von Stadien einer etwas verringerten Aufmerksamkeit begünstigt, jedoch nicht als hypnotischer Effekt bezeichnet werden kann.
4. Diesen Unterschieden der elektroencephalographischen Vigilanzbestimmungen entsprechen die Ergebnisse der Protokolle über die subjektiven Angaben der Versuchspersonen, bei denen sich ebenfalls nach AVIL eine etwas größere Häufigkeit von Zeichen einer leichten Sedierung oder nachlassender Aufmerksamkeitsspannung erkennen ließ.
5. Die statistischen Berechnungen erlaubten keinen Nachweis massiver Unterschiede bezüglich der sedierenden Nebenwirkung. In besonderen Graphoelementen bestand kein Unterschied.
6. Leichte Abweichungen in den neurologischen Elementarbefunden und flüchtige subjektive Störungen kamen nach Gabe der Antihistaminika etwas häufiger vor als nach Placebo. Bei AVIL war die Häufigkeit von störenden Nebenwirkungen etwas größer als bei OMERIL/INCIDAL und es zeigte auch einen länger anhaltenden Effekt.

VII. Literatur

1. ASERINSKY, E.: Periodic Respiratory Pattern Occuring in Conjunction with Eye Movements during Sleep
Science, 150 (1965), 763-765
2. BAUST, W.: Ermüdung, Schlaf, Traum
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1970
3. BÄRSCHNEIDER, M.: Pruritus
Therapie der Gegenwart
104 (1965), 1445-1450
4. DEMENT, W.C. und N. KLEITMANN: Cyclic Variations in EEG during Sleep and their Relation to Eye Movement, Body Motility and Dreaming
EEG-Clin. Neurophysiol. 9 (1957)
673-689
5. DOENICKE, A. und H. KLEINERT: Arzneimittel, Alkohol und Verkehrstüchtigkeit
Med. Klinik 62 (1967), 835-840
6. FISCHGOLD, H. und C. DREYFUS-BRISAC: Das Elektroenzephalogramm
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1968
7. HAAS, H., H. FINK und G. HARTEFELDER: Das Placeboproblem
Fortschrittl. Arzneimittelforschung, 1 (1959), 280-359

8. HOFMEISTER, F.: Über den physiologischen und den medikamentösen Schlaf
Dtsch. Med. Wochenschr. 93, 85, (1968)
9. JOVANOVIĆ, U.J.: Der normale, abnorme und pathologische Schlaf - Polygraphische Registrierungen - "Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin",
71. Kongress 1959, 807-819
Verlag von J.F. Bergmann, München
10. KUGLER, J.: Elektroencephalographie in Klinik und Praxis
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1966,
2. Auflage
11. KUGLER, J., R. THURMAYR und C.P. RODE:
The sedative action of several antihistaminics, Elektroencephalographic and statical studies
Arzneimittelforschung, 22 (1972),
1518-1522
12. KUHLO, W.: Das Einschlafserlebnis und seine neurophysiologischen Korrelate
Archiv f. Psych. Nervenkr., 205 (1964)
687-714
13. KUHLO, W.: Das Hirnstrombild im Schlaf
Münch. Med. Wochenschr., 107 (1965)
1842-1849
14. KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1970
4. Auflage

15. LAVES, W.: Zur Pharmapsychologie von Verkehrsunfällen
Münch. Med. Wochenschr., 101 (1959),
1427-1430
16. LIENERT, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatik
Verlag Anton Hain, Meisenheim am Glan,
1962
17. LINKE, H.: Arzneimittel und Verkehrstüchtigkeit
Deutsch. Gesundh., 21 (1966), 49-56
18. SCHINDEL, L.: Die Bedeutung des Placebos für die
therapeutisch-klinische Forschung
Arzneimittelforschung, 15 (1965),
936-940
19. SCHUBERT, R. u.a.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen
Antihistaminikum
Dtsch. Med. Wochenschr., 79 (1954),
809
20. SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden
Springer-Verlag, Berlin, 1968,
S. 527 ff.
21. SEIDEL, G. und K. SOEHRING:
Zur Frage der Änderung der Blutalkoholwerte durch Medikamente
Arzneimittelforschung, 15 (1965),
472-474
22. STURM, A.: Richtlinien für die klinische Prüfung
von Arzneimitteln
Klin. Wschr. 43 (1965), 698-700

23. TAUB, S.J.: The Value of Double-Blind Studies in the Evaluation of Drugs
The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly, 45 (1966), 88-89
24. WAGNER, H.J.: Die medikamentöse Beeinflussung der Leistungsfähigkeit und ihre Bedeutung für die Verkehrssicherheit
Münch. Med. Wochenschr., 101 (1966), 275-282
25. WANDER, S.: Vergleiche der Vigilanz nach Gabe bestimmter Antihistaminika bei gesunden Versuchspersonen
Dissertation, München 1973

Herrn Professor Dr. J. Kugler danke ich für die Überlassung des Themas. Aufrichtigen Dank möchte ich für zahlreiche, den Überblick auf speziellem Gebiet und damit meine Arbeit fördernde Diskussionen aussprechen.

Frau M. Laub danke ich für die Anleitung bei den technischen Untersuchungen, die stete Unterstützung und das große Verständnis für uns Doktoranden.

Herrn Dr. R. Thurmayr danke ich für die klare Einführung und Unterweisung in Methoden statistischer Berechnungen, welche maximale Objektivierung der Versuchsreihe ermöglichten.

Frau S. Wander möchte ich äußerst kollegiale Zusammenarbeit bestätigen und gleichfalls allen Versuchspersonen für Bereitschaft und Einsicht danken.

Lebenslauf

Am 4. September 1948 wurde ich in Wessobrunn als Tochter des prakt. Arztes Josef Anton und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Fraß, geboren. Von 1954 - 1958 besuchte ich die Volksschule Wessobrunn. Ab September 1958 ging ich in das Neusprachl. und Sozialwissenschaftl. Gymnasium der Engl. Fräulein in München-Nymphenburg, wo ich im Juli 1967 die Reifeprüfung ablegte. Mit dem Wintersemester 1967/68 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, an der ich am 22. Juni 1973 mit dem Staatsexamen abschloß.

